

Spalt plus Coffein N

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Spalt plus Coffein N
250 mg / 200 mg / 50 mg Tabletten

Wirkstoffe: Acetylsalicylsäure
Paracetamol
Coffein

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält:
250 mg Acetylsalicylsäure (Ph.Eur.), 200 mg Paracetamol und 50 mg Coffein.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tabletten

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Für Erwachsene bei: akuten leichten bis mäßig starken Schmerzen.

Hinweis: Schmerzmittel sollen längere Zeit oder in höheren Dosen nicht ohne Befragen des Arztes angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Soweit nicht anders verordnet, nehmen Erwachsene 1 bis 2 Tabletten Spalt plus Coffein N (entsprechend 250 - 500 mg Acetylsalicylsäure, 200 - 400 mg Paracetamol und 50 - 100 mg Coffein) ein, wenn erforderlich bis zu 3mal täglich (in der Regel im Abstand von 4 bis 8 Stunden).

Die Tageshöchstosis beträgt für Erwachsene 3mal 2 Tabletten Spalt plus Coffein N (entsprechend 1500 mg Acetylsalicylsäure, 1200 mg Paracetamol und 300 mg Coffein).

Schmerzmittel sollen ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nicht länger als 3 Tage und nicht in höherer Dosierung angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren dürfen das Arzneimittel nicht anwenden (siehe Abschnitt 4.3).

Besondere Patientengruppen

Leberinsuffizienz und leichte Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sowie Gilbert-Syndrom muss die Dosis vermindert bzw. das Dosisintervall verlängert werden.

Paracetamol:

Ohne ärztliche Anweisung ist eine tägliche Dosis von 2 g nicht zu überschreiten.

Schwere Niereninsuffizienz

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) muss ein Dosisintervall von mindestens 8 Stunden eingehalten werden.

Ältere Patienten

Erfahrungen haben gezeigt, dass keine spezielle Dosisanpassung erforderlich ist.

Allerdings kann bei geschwächten, immobilisierten älteren Patienten mit eingeschränkter Leber-/ Nierenfunktion eine Dosisreduktion oder Verlängerung des Dosierungsintervalls erforderlich werden.

Ohne ärztliche Anweisung sollte die maximale tägliche Dosis von 60 mg/kg Körpergewicht (bis zu einem Maximum von 2 g/Tag) nicht überschritten werden, bei:

- Körpergewicht unter 50 kg
- Chronischem Alkoholismus
- Wasserentzug
- Chronischer Unterernährung

Art der Anwendung

Die Tabletten sind nach Zerfallenlassen in etwas Flüssigkeit oder unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Spalt plus Coffein N darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegenüber Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Coffein oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere hepatozelluläre Insuffizienz (Child-Pugh > 9)
- wenn in der Vergangenheit gegen Salicylate oder andere nicht-steroidale Entzündungshemmer mit Asthmaanfällen oder in anderer Weise allergisch reagiert wurde
- gastrointestinalen Blutungen oder Perforation (Magen- oder Darmdurchbruch) in der Vorgeschichte, die durch eine vorherige Therapie mit NSAR's bedingt waren
- aktiven oder in der Vorgeschichte bekannten Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren / Haemorrhagie mit mindestens zwei unverkennbaren Episoden von erwiesener Ulzeration oder Blutungen
- bei krankhaft erhöhter Blutungsneigung
- Leber- und Nierenversagen
- schwerer Herzinsuffizienz
- Kombination mit Methotrexat 15 mg oder mehr pro Woche
- Schwangerschaft im dritten Trimester
- Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um das Risiko einer Überdosierung zu vermeiden, sollte sichergestellt werden, dass gleichzeitig angewendete Medikamente kein Paracetamol enthalten.

Spalt plus Coffein N sollte wegen des Anteils an Paracetamol in folgenden Fällen mit besonderer Vorsicht angewandt werden:

- Hepatozelluläre Insuffizienz (Child-Pugh < 9)
- Chronischer Alkoholmissbrauch
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min (siehe Abschnitt 4.2))
- Gilbert-Syndrom (Meulengracht-Krankheit)
- gleichzeitig Einnahme von Medikamenten die die Leberfunktion beeinträchtigen
- Glucose-6-phosphate dehydrogenase Mangel (Favismus)
- Hämolytischer Anämie
- Glutathion Mangel
- Dehydratation
- Chronische Mangelernährung

- Körpergewicht unter 50 kg
- Ältere Patienten.

Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke (HAGMA) aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose wurden bei Patienten mit schweren Erkrankungen, wie schwerer Nierenfunktionsstörung und Sepsis, oder bei Patienten mit Mangelernährung oder anderen Ursachen für Glutathionmangel (z. B. chronischer Alkoholismus) berichtet, die mit einer therapeutischen Dosis von Paracetamol über einen längeren Zeitraum oder mit einer Kombination von Paracetamol und Flucloxacillin behandelt wurden. Bei Verdacht auf HAGMA aufgrund einer Pyroglutaminsäure-Azidose wird ein sofortiges Absetzen von Paracetamol und eine engmaschige Überwachung empfohlen. Die Messung von Pyroglutaminsäure (5-Oxoprolin) im Urin kann nützlich sein, um Pyroglutaminsäure-Azidose als zugrunde liegende Ursache von HAGMA bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren zu erkennen.

Wegen des Anteils an Acetylsalicylsäure ist eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung erforderlich bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen andere Entzündungshemmer / Antirheumatika oder andere allergene Stoffe;
- Allergien (z. B. mit Hautreaktionen, Juckreiz, Nesselfieber) oder Asthma, Heuschnupfen, Nasenschleimhautschwellungen (Nasenpolypen), chronischen Atemwegserkrankungen;
- eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion;
- Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz in der Anamnese: vor Behandlungsbeginn der Arzt bzw. der Apotheker zu befragen. Im Zusammenhang mit einer NSAR-Behandlung wurde über Flüssigkeitseinlagerung und Ödeme berichtet.
- Anstehenden Operationen (auch bei kleineren Eingriffen wie z. B. Zahnextraktionen): Es kann zu verstärkter Blutungsneigung kommen.

Gastrointestinale Wirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Acetylsalicylsäure und anderen NSAR einschließlich COX-2-selektiven Inhibitoren sollte vermieden werden.

Während der Behandlung mit allen NSAR sind schwerwiegende gastrointestinale Blutungen, Geschwüre oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang, zu jedem Zeitpunkt der Therapie mit oder ohne Warnsignale oder früheren schwerwiegenden gastrointestinalen Nebenwirkungen, berichtet worden.

Bei älteren Menschen kommt es unter NSAR-Therapie häufiger zu unerwünschten Wirkungen, insbesondere Blutungen und Perforationen im Gastrointestinaltrakt, die lebensbedrohlich sein können.

Patienten mit einer Anamnese gastrointestinaler Toxizität, insbesondere in höherem Alter, sollen jedes ungewöhnliche Symptom im Magen-Darm-Bereich (vor allem gastrointestinale Blutungen) melden, insbesondere zu Beginn einer Therapie.

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die das Risiko für Ulzera oder Blutungen erhöhen können, wie z. B. orale Kortikoide, Antikoagulanzen wie z. B. Warfarin, selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren oder Thrombozytenaggregationshemmer wie z. B. Acetylsalicylsäure in geringen Dosen zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen.

Beim Auftreten von gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera soll die Behandlung mit Acetylsalicylsäure abgebrochen werden.

Das Risiko einer gastrointestinalen Blutung, Ulzeration und Perforation erhöht sich mit ansteigender Dosis der NSAR, für Patienten mit Ulzera in der Anamnese, insbesondere in Verbindung mit den Komplikationen Blutung oder Perforation (siehe Kapitel 4.3 Gegenanzeigen) und für ältere Patienten. Diese Patientengruppen sollten einleitend mit der niedrigsten möglichen Dosis behandelt werden. Eine Behandlung mit NSAR in Kombination mit protektiven Arzneimitteln (z. B. Misoprostol oder Protonen-Pumpen-Hemmer) sollte in diesen Fällen in Erwägung gezogen werden. Dies gilt auch für Patienten, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen erhöhen (siehe Kapitel 4.5 Wechselwirkungen).

Sonstige Hinweise

Bei dauerhafter Einnahme von Schmerzmitteln können Kopfschmerzen auftreten, die zu erneuter Einnahme führen und damit wiederum eine Fortdauer der Kopfschmerzen bewirken können.

Die gewohnheitsmäßige Einnahme von Schmerzmitteln kann zur dauerhaften Nierenschädigung mit dem Risiko eines Nierenversagens (Analgetika-Nephropathie) führen. Dieses Risiko ist besonders groß, wenn mehrere verschiedene Schmerzmittel kombiniert eingenommen werden.

Acetylsalicylsäure vermindert in niedriger Dosierung die Harnsäureausscheidung. Bei Patienten, die bereits zu geringer Harnsäureausscheidung neigen, kann dies unter Umständen einen Gichtanfall auslösen.

Nebenwirkungen können reduziert werden, indem die niedrigste wirksame Dosis über den kürzesten, zur Symptomkontrolle erforderlichen Zeitraum angewendet wird (s. Abschnitt 4.2).

Bei abruptem Absetzen nach längerem hoch dosiertem, nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von Analgetika können Kopfschmerzen sowie Müdigkeit, Muskelschmerzen, Nervosität und vegetative Symptome auftreten. Die Absetzsymptomatik klingt innerhalb weniger Tage ab. Bis dahin soll die Wiedereinnahme von Schmerzmitteln unterbleiben und die erneute Einnahme soll nicht ohne ärztlichen Rat erfolgen.

Bei Anwendung von NSAR's können durch gleichzeitigen Genuss von Alkohol wirkstoffbedingte Nebenwirkungen, insbesondere solche, die den Gastrointestinaltrakt

oder das zentrale Nervensystem betreffen, verstärkt werden.

Bei hohem Fieber, Anzeichen einer Sekundärinfektion oder Anhalten der Symptome über mehr als drei Tage, muss der Arzt konsultiert werden.

Allgemein sollen Paracetamol-haltige Arzneimittel ohne ärztlichen oder zahnärztlichen Rat nur wenige Tage und nicht in erhöhter Dosis angewendet werden. Die einmalige Einnahme der Tagesgesamtdosis kann zu schweren Leberschäden führen; in solchem Fall sollte unverzüglich medizinische Hilfe aufgesucht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Verstärkung der Wirkung bis hin zu erhöhtem Nebenwirkungsrisiko:

- Antikoagulantien, (z.B. Warfarin, Heparin): erhöhtes Blutungsrisiko (Kontrolle der Blutgerinnung).
- Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. Ticlopidin, Clopidogrel), oder nicht-steroidale Antiphlogistika/Analgetika, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und orale Glukokortikoide: Erhöhung des Risikos für gastrointestinale Ulzera und Blutungen.
- Digoxin.
- Antidiabetika: Der Blutzuckerspiegel kann sinken.
- Methotrexat.
- Valproinsäure.

Abschwächung der Wirkung:

- Diuretika (in Dosierungen ab 3g Acetylsalicylsäure pro Tag und mehr).
- ACE-Hemmer (in Dosierungen ab 3g Acetylsalicylsäure pro Tag und mehr).
- Urikosurika (z. B. Probenecid, Benzbromaron).

– Die Einnahme von Probenecid hemmt die Bindung von Paracetamol an Glucuronsäure und führt dadurch zu einer Reduzierung der Paracetamol-Clearance um ungefähr den Faktor 2. Bei gleichzeitiger Einnahme von Probenecid sollte die Paracetamoldosis verringert werden.

- Besonders Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Enzyminduktion führen, sowie bei potenziell hepatotoxischen Substanzen geboten (siehe Abschnitt 4.9).
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Paracetamol und AZT (Zidovudin) wird die Neigung zur Ausbildung einer Neutropenie verstärkt. Dieses Arzneimittel soll daher nur nach ärztlichem Anraten gleichzeitig mit AZT angewendet werden.
- Cholestyramin verringert die Aufnahme von Paracetamol.
- Die gleichzeitige Einnahme von Mitteln, die zu einer Beschleunigung der Magenentleerung führen, wie z. B. Metoclopramid, bewirkt eine Beschleunigung der Aufnahme und des Wirkungseintritts von Paracetamol.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Mitteln, die zu einer Verlangsamung der Magenentleerung führen, können Aufnahme und Wirkungseintritt von Paracetamol verzögert werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Paracetamol gleichzeitig mit Flucloxacillin angewendet wird, da die gleichzeitige Anwendung mit einer metabolischen Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund einer Pyroglutaminsäure-(5-Oxoprolin-)Azidose in Zusammenhang gebracht wurde, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

Coffein wirkt antagonistisch gegenüber den sedativen Wirkungen zahlreicher Substanzen, wie z.B. von Barbituraten, Antihistaminika etc. Coffein wirkt synergistisch gegenüber den tachykarden Wirkungen von z.B. Sympathomimetika, Thyroxin etc. Bei Substanzen mit breitem Wirkungsspektrum können die Wechselwirkungen im Einzelnen unterschiedlich und nicht voraussehbar sein (z.B. Benzodiazepine). Orale Kontrazeptiva, Cimetidin und Disulfiram vermindern den Coffein-Abbau in der Leber. Barbiturate und Rauchen beschleunigen ihn. Die Ausscheidung von Theophyllin wird durch Coffein herabgesetzt. Coffein erhöht das Abhängigkeitspotential von Substanzen vom Typ des Ephedrin.

Die gleichzeitige Verabreichung von Gyrasehemmstoffen des Chinoloncarbonsäure-Typs kann die Elimination von Coffein und seinem Abbauprodukt Paraxanthin verzögern.

Es gibt keine Evidenz, dass ein mögliches Abhängigkeitspotential von Analgetika wie Acetylsalicylsäure oder Paracetamol durch Coffein erhöht wird. Auch wenn es aufgrund theoretischer Überlegungen angenommen werden kann, wird aufgrund des derzeitigen Erkenntnismaterials ein eigenständiges Missbrauchspotential von Coffein in Kombination mit Acetylsalicylsäure oder Paracetamol nicht belegt.

Auswirkungen auf Laborwerte

Die Einnahme von Paracetamol kann die Harnsäurebestimmung mittels Phosphorwolframsäure sowie die Blutzuckerbestimmung mittels Glucose-Oxydase-Peroxydase beeinflussen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Acetylsalicylsäure:

Eine Hemmung der Prostaglandinsynthese kann die Schwangerschaft und/oder die embryonale/fetale Entwicklung negativ beeinflussen.

Daten aus epidemiologischen Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten sowie kardiale Missbildungen und Gastroschisis nach der Anwendung eines Prostaglandinsynthesehemmers in der Frühschwangerschaft hin. Es wird angenommen, dass das Risiko mit der Dosis und der Dauer der Therapie steigt.

Bei Tieren wurde nachgewiesen, dass die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers zu erhöhtem prä- und post-implantärem Verlust und zu embryo-fetaler Letalität führt. Ferner wurden erhöhte Inzidenzen verschiedener Missbildungen, einschließlich kardiovaskulärer Missbildungen, bei Tieren berichtet, die während der Phase der Organogenese einen Prostaglandinsynthesehemmer erhielten.

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Acetylsalicylsäure ein durch eine fötale Nierenfunktionsstörung ausgelöstes Oligohydramnion verursachen. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen nach der Behandlung im zweiten Schwangerschaftstrimester eine Verengung des Ductus arteriosus auftrat, wobei sich diese in den meisten Fällen nach dem Absetzen der Behandlung zurückgebildet hat.

Somit sollte Acetylsalicylsäure während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters nur gegeben werden, wenn dies unbedingt notwendig ist. Falls Acetylsalicylsäure von einer Frau angewendet wird, die versucht schwanger zu werden, oder wenn es während des ersten und zweiten Schwangerschaftstrimesters angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig und die Behandlungsdauer so kurz wie möglich gehalten werden.

Nach einer mehrtägigen Einnahme von Acetylsalicylsäure ab der 20. Schwangerschaftswoche sollte eine pränatale Überwachung hinsichtlich eines Oligohydramnions und einer Verengung des Ductus arteriosus in Betracht gezogen werden. Acetylsalicylsäure sollte abgesetzt werden, wenn ein Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Schwangerschaftstrimesters können alle Prostaglandinsynthesenhemmer den Fetus folgenden Risiken aussetzen:

- kardiopulmonale Toxizität (vorzeitige Verengung/vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie);
- Nierenfunktionsstörung (siehe oben);

die Mutter und das Neugeborene, am Ende der Schwangerschaft, folgenden Risiken aussetzen:

- mögliche Verlängerung der Blutungszeit, ein thrombozyten-aggregationshemmender Effekt, der selbst bei sehr geringen Dosen auftreten kann;
- Hemmung von Uteruskontraktionen, mit der Folge eines verspäteten oder verlängerten Geburtsvorganges.

Daher ist Acetylsalicylsäure während des dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Paracetamol:

Epidemiologische Daten zur oralen Anwendung therapeutischer Dosen Paracetamol geben keinen Hinweis auf mögliche unerwünschte Nebenwirkungen auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Feten/Neugeborenen. Reproduktionsstudien zur oralen Anwendung ergaben keinen Hinweis auf das Auftreten von Fehlbildungen oder Fetotoxizität.

Epidemiologische Studien zur Neuroentwicklung von Kindern, die im Uterus Paracetamol ausgesetzt waren, weisen

keine eindeutigen Ergebnisse auf. Falls klinisch erforderlich, kann Paracetamol während der Schwangerschaft angewendet werden.

Unter normalen Anwendungsbedingungen kann Paracetamol während der gesamten Schwangerschaft nach Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

Während der Schwangerschaft sollte Paracetamol nicht über einen längeren Zeitraum, in höheren Dosen oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, da eine Sicherheit der Anwendung für diese Fälle nicht belegt ist.

Coffein:

Für Coffein ist bei therapeutisch relevanten Dosen oder auch Kaffeegegnuss kein erhöhtes Risiko in Bezug auf Schwangerschaftsverlauf und Entwicklung des Kindes beobachtet worden.

Stillzeit

Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein gehen in die Muttermilch über. Während der Stillzeit kann das Befinden und Verhalten des Säuglings durch mit der Muttermilch aufgenommenes Coffein beeinträchtigt werden. Nachteilige Folgen für den Säugling durch Paracetamol und Acetylsalicylsäure sind bisher nicht bekannt geworden. Bei kurzfristiger Anwendung der empfohlenen Dosis wird eine Unterbrechung des Stillens in der Regel nicht erforderlich sein. Bei längerer Anwendung bzw. Einnahme höherer Dosen sollte abgestellt werden.

Fertilität

Es existiert eine gewisse Evidenz dafür, dass Arzneistoffe, die die Cyclooxygenase-/Prostaglandinsynthese hemmen, die weibliche Fertilität über eine Wirkung auf die Ovulation beeinträchtigen können. Dies ist nach Absetzen der Behandlung reversibel.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:
Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten ($< 1/10.000$)
Nicht bekannt (Häufigkeiten auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Verdauungstrakts:

Häufig: Magen-Darm-Beschwerden wie Sodbrennen, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen

Selten: Magen- Darmblutungen, die sehr selten zu einer Eisenmangelanämie führen können. Magen-Darmgeschwüre, unter Umständen mit Blutung und Perforation, insbesondere bei älteren Patienten. Bei abdominalen Schmerzen, Teerstuhl oder Hämatemesis wird der Patient aufgefordert das

Arzneimittel abzusetzen und sofort den Arzt zu informieren.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten: Anstieg der Lebertransaminasen

Erkrankungen des Immunsystems:

Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautreaktionen.

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen eventuell mit Blutdruckabfall, Anfälle von Atemnot, anaphylaktischem Schock, Quincke-Ödeme vor allem bei Asthmatikern.

Sehr selten: bei prädisponierten Personen Bronchospasmus (Analgetika-Asthma).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Blutungen wie z.B. Nasenbluten, Zahnfleischbluten oder Hautblutungen mit einer möglichen Verlängerung der Blutungszeit. Diese Wirkung kann über 4 bis 8 Tage nach der Einnahme anhalten.

Selten bis sehr selten sind auch schwerwiegende Blutungen wie z. B. intracerebrale Blutungen, besonders bei Patienten mit nicht eingestelltem Bluthochdruck und/oder gleichzeitiger Behandlung mit Antikoagulantien berichtet worden, die in Einzelfällen lebensbedrohlich sein können.

Sehr selten: Veränderungen des Blutbildes wie Thrombozytopenie, Agranulozytose

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Nicht bekannt: Metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke

Bei Patienten mit Risikofaktoren, die Paracetamol einnehmen, wurden Fälle von metabolischer Azidose mit vergrößerter Anionenlücke aufgrund von Pyroglutaminsäure-(5 Oxoprolin-)Azidose beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Eine Pyroglutaminsäure-Azidose kann bei diesen Patienten infolge eines niedrigen Glutathionspiegels auftreten.

Erkrankungen des Nervensystems:

Schlaflosigkeit, innere Unruhe. Kopfschmerzen, Schwindel, gestörtes Hörvermögen, Ohrensausen (Tinnitus) und mentale Verwirrung können Anzeichen einer Überdosierung sein.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Sehr selten: schwere Hautreaktionen wie Hautausschlag mit Rötung und Blasenbildung (z.B. Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, akute generalisierte exanthematische Pustulose).

Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems:

Tachykardie.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen:

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Symptome und die Therapie einer Überdosierung von Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein setzen sich aus den einzelnen Symptomen und Therapiemöglichkeiten der Intoxikation mit den Einzelstoffen zusammen.

Paracetamol

Symptome

Ein Intoxikationsrisiko besteht insbesondere bei älteren Menschen, kleinen Kindern, Personen mit Lebererkrankungen, chronischem Alkoholmissbrauch, chronischer Fehlernährung und bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die zu einer Enzyminduktion führen. In diesen Fällen kann eine Überdosierung zum Tod führen.

In der Regel treten Symptome innerhalb von 24 Stunden auf: Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Blässe und Unterleibsschmerzen. Danach kann es zu einer Besserung des subjektiven Befindens kommen, es bleiben jedoch leichte Leibschmerzen als Hinweis auf eine Leberschädigung.

Eine Überdosierung mit ca. 6 g oder mehr Paracetamol als Einzeldosis bei Erwachsenen führt zu Leberzellnekrosen, die zu einer totalen irreversiblen Nekrose und später zu hepatozellulärer Insuffizienz, metabolischer Azidose und Enzephalopathie führen können. Diese wiederum können zu Koma, auch mit tödlichem Ausgang, führen. Gleichzeitig wurden erhöhte Konzentrationen der Lebertransaminasen (AST, ALT), Laktatdehydrogenase und des Bilirubins in Kombination mit einer erhöhten Prothrombinzeit beobachtet, die 12 bis 48 Stunden nach der Anwendung auftreten können. Klinische Symptome der Leberschäden werden in der Regel nach 2 Tagen sichtbar und erreichen nach 4 bis 6 Tagen ein Maximum.

Auch wenn keine schweren Leberschäden vorliegen, kann es zu akutem Nierenversagen mit akuter Tubulusnekrose kommen. Zu anderen, leberunabhängigen Symptomen, die nach einer Überdosierung mit Paracetamol beobachtet wurden, zählen Myokardanomalien und Pankreatitis.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:

Bereits bei Verdacht auf Intoxikation mit Paracetamol ist in den ersten 10 Stunden die intravenöse Gabe von SH-Gruppen-Donatoren wie z. B. N-Acetyl-Cystein sinnvoll. N-Acetylcystein kann aber auch nach 10 und bis zu 48 Stunden noch einen gewissen Schutz bieten. In diesem Fall erfolgt eine längerfristige Einnahme. Durch Dialyse kann die Plasmakonzentration von Paracetamol abgesenkt werden. Bestimmungen der Plasmakonzentration von Paracetamol sind empfehlenswert.

Die weiteren Therapiemöglichkeiten zur Behandlung einer Intoxikation mit Paracetamol richten sich nach Ausmaß, Stadium und klinischen Symptomen entsprechend den üblichen Maßnahmen in der Intensivmedizin.

Acetylsalicylsäure

Mit einer Intoxikation muss bei älteren Personen und vor allem bei Kleinkindern gerechnet werden (therapeutische Überdosierung oder häufige versehentliche Intoxikationen können bei ihnen tödlich wirken).

Symptomatologie:

Mäßige Intoxikation:

Tinnitus, Hörstörungen, Kopfschmerzen und Vertigo werden in allen Fällen von Überdosierung festgestellt und können durch Reduzierung der Dosierung rückläufig sein.

Schwere Intoxikation:

Fieber, Hyperventilation, Ketose, respiratorische Alkalose, metabolische Azidose, Koma, kardiovaskulärer Schock, Atemversagen, schwere Hypoglykämie.

Notfallbehandlung:

- Magenspülung und Verabreichung von Aktivkohle
- Überwachung des Säure-Basen-Haushaltes
- forcierte alkalische Diurese (Urin-pH-Wert 7,5 - 8) bei Plasmasalicylatkonzentration > 500 mg/l (3,6 mmol/l) (Erwachsene) bzw. > 300 mg/l (2,2 mmol/l) (Kinder)
- Hämodialyse bei schwerer Intoxikation;
- Überwachung der Serum-Elektrolyte, Ersatz von Flüssigkeitsverlusten
- weitere symptomatische Behandlung

Coffein

Vergiftungssymptome durch Coffein (zentralnervöse Symptome, Herz-Kreislauf-Reaktionen bis hin zu Myokardschäden) können zusätzlich auftreten bei Aufnahme großer Mengen in kurzer Zeit.

Zentralnervöse Symptome und Krampfanfälle bei Überdosierung von Coffein können mit Benzodiazepinen, eine supraventrikuläre Tachykardie mit β -Adrenozeptor-Antagonisten (Betarezeptoren-Blockern) behandelt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Nervensystem, andere Analgetika und Antipyretika

ATC-Code: N02BA51

Paracetamol ist eine analgetische, antipyretische und sehr schwach antiphlogistisch wirkende Substanz. Der Wirkungsmechanismus ist nicht eindeutig geklärt. Nachgewiesen ist, dass durch Paracetamol eine deutlich stärkere Hemmung der cerebralen als der peripheren Prostaglandinsynthese bewirkt wird. Ferner kommt es zu einer Hemmung des Effektes endogener Pyrogene auf das hypothalamische Temperaturregulationszentrum als wahrscheinliches Korrelat zur antipyretischen Wirkung.

Acetylsalicylsäure gehört als Vertreter der Gruppe der Salicylate zur Arzneistoffgruppe der sauren nicht-steroidalen Analgetika/Antiphlogistika. Acetylsalicylsäure ist als Ester der Salicylsäure eine Substanz mit analgetischen, antipyretischen und antiphlogistischen Wirkeigenschaften. Als Wirkprinzip wird die Hemmung der Cyclooxygenase und damit die Hemmung der Bildung der Prostanoid Prostaglandin E₂, Prostaglandin I₂ und Thromboxan A₂ beschrieben. Acetylsalicylsäure besitzt eine ausgeprägte, irreversible thrombozytenaggregationshemmende Wirkung.

Coffein ist ein Xanthinderivat, das nach therapeutischen Dosen vorwiegend als Antagonist an Adenosinrezeptoren wirkt. Dadurch wird die hemmende Wirkung des Adenosins auf das ZNS vermindert. Es hebt kurzfristige Ermüdungserscheinungen beim Menschen auf und fördert die psychische Leistungsbereitschaft und -fähigkeit.

Acetylsalicylsäure und Paracetamol besitzen verschiedene sich ergänzende Wirkungsmechanismen und eine in etwa gleiche Wirkdauer. In verschiedenen Tierversuchen ist eine additive Wirkung für Analgesie und bei Hyperthermie belegt. In einer humanpharmakologischen Untersuchung konnte experimentell eine additive analgetische Wirkung bestimmt werden. Die relative analgetische Wirkungsstärke der Kombination von Acetylsalicylsäure, Paracetamol und Coffein wird in verschiedenen Studien zwischen 1,3 und 1,7 gegenüber der gleichen Menge ASS/Paracetamol (je 1) angegeben und führt zu einer entsprechenden Einsparung analgetischer Substanz. Die Zeit bis zum Eintritt der analgetischen Wirkung des Paracetamols wird durch Coffein in verschiedenen Studien um 19 - 45 % (Mittelwerte der Studien) verkürzt. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen analgetischen Wirkung der Acetylsalicylsäure wird durch Coffein im Verhältnis auf die Hälfte verkürzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Plasmaproteinbindung beim Menschen ist konzentrationsabhängig; Werte von 66 % bis 98 % (Salicylsäure) wurden gefunden. Im Liquor und in der Synovialflüssigkeit ist Salicylsäure nach Einnahme von Acetylsalicylsäure nachweisbar. Die absolute Bioverfügbarkeit von analgetisch/antipyretischen Dosen nach oraler Applikation beträgt 60 - 70 %.

Paracetamol wird beim Menschen nach oraler Gabe rasch (0,5 - 1,5 Stunden bis zum Erreichen maximaler Serumkonzentrationen) und vollständig resorbiert.

Die Plasmaproteinbindung ist gering, kann aber bei Überdosierung ansteigen, kaum jedoch über 50 %. Die enzymatische Umformung erfolgt überwiegend in der Leber, in erster Linie durch direkte Konjugation mit Glukuron- und Schwefelsäure (55% bzw. 35%). In kleinen Mengen entstehen die toxischen Metaboliten p-Aminophenol und durch N-Hydroxylierung N-Acetyl-p-benzochinonimin, die durch Glutathion und Cystein gebunden werden.

Die Metaboliten werden renal ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 1,5 - 2,5 Stunden, vollständige Ausscheidung erfolgt binnen 24 Stunden. Das Maximum der Wirkung und die durchschnittliche Wirkdauer (4 - 6 Stunden) korrelieren in etwa mit der Plasmakonzentration.

Acetylsalicylsäure wird vor, während und nach der Resorption in ihren aktiven Hauptmetaboliten Salicylsäure umgewandelt. Salicylsäure und ihre Metaboliten werden überwiegend über die Niere ausgeschieden. Hauptmetaboliten sind das Glycinkonjugat der Salicylsäure (Salicylursäure), das Ether- und das Esterglukuronid der Salicylsäure (Salicylphenolglukuronid und Salicylacetylglukuronid) sowie die durch Oxidation von Salicylsäure entstehende Gentisinsäure und deren Glycinkonjugat.

Der Acetylrest der Acetylsalicylsäure wird teilweise bereits während der Passage durch die Mukosa des Gastrointestinaltraktes hydrolytisch abgespalten. Maximale Plasmaspiegel werden nach 0,3 - 2 Stunden (Gesamtsalicylat) erreicht. Die Eliminationskinetik von Salicylsäure ist in starkem Maße von der Dosis abhängig, da die Metabolisierung von Salicylsäure kapazitätslimitiert ist (fluktuierende Eliminationshalbwertszeit zwischen 2 und 30 Stunden).

Coffein zeigt eine Resorptionshalbwertszeit von 2 - 13 min. und wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Nach Einnahme einer Dosis von 5 mg/kg wurde die c_{max} innerhalb von 30 - 40 min. erreicht, sie lag bei 9 - 10 µg/ml. Oral verabreichtes Coffein ist praktisch vollständig bioverfügbar. Die Plasmaproteinbindung schwankt zwischen 30 - 40 %, und das Verteilungsvolumen beträgt 0,52 - 1,06 l/kg. Coffein verteilt sich in alle Kompartimente, passiert rasch die Blut-Hirn-Schranke sowie die Plazentaschranke und tritt auch in die Muttermilch über.

Die Plasmahalbwertszeit für Coffein liegt zwischen 4,1 und 5,7 h, sie zeigt jedoch starke inter- und intraindividuelle Schwankungen. Es wurden auch Werte von 9 - 10 h gemessen. Coffein und seine Metaboliten werden überwiegend renal eliminiert. Im 48-h-Sammelharn fanden sich bis zu 86 % der applizierten Dosis, von denen nur maximal 1,8 % unverändertes Coffein waren. 1-Methylharnsäure (12 - 38 %), 1-Methylxanthin (8 - 19 %) und 5-Acetylamin-6-amino-3-methyluracil (15 %) sind die Hauptmetaboliten. Die Faeces enthielten nur 2 - 5 % der Dosis. Als Hauptmetabolit trat die 1,7-Dimethylharnsäure auf, die 44 % der Gesamtmenge ausmachte.

Acetylsalicylsäure und Paracetamol zeigen vergleichbare Resorptionsgeschwindigkeiten und Zeitpunkte maximaler Plasmakonzentrationen, sich nicht behindernde Biotransformationsschritte und keine gegenseitige Behinderung bei der renalen Elimination. Eine relevante gegenseitige Beeinflussung der drei Kombinationspartner in Bezug auf die pharmakokinetischen Kenndaten ist nach bisheriger Beobachtung nicht gegeben.

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1996 an 18 männlichen Probanden durchgeführte, randomisierte, single-dose, Cross-over Bioverfügbarkeitsuntersuchung ergab im Vergleich zum Referenzpräparat (die Applikation der Präparate erfolgte nüchtern):

Salicylsäure	Testpräparat	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration (C_{max}) [µg /ml]*	14,27±2,81	13,59±1,90
maximale Plasmakonzentration (C_{max} [µg /ml]) nach log. Transformation	14,02	13,47
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) [h]*	1,08±0,43	1,71±0,74
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{(0-\infty)}$ [µg /ml·h]*	58,39±9,23	58,28±9,29
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{(0-\infty)}$ [µg /ml·h] nach log. Transformation	57,67	57,56

* Angabe der Werte als Mittelwert mit Standardabweichung

siehe Abbildung 1

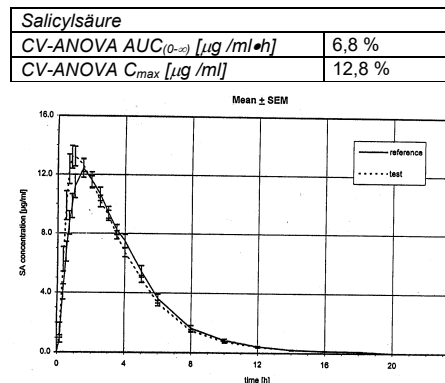


Abb. 1: Mittlere Plasmakonzentrationsverläufe der Salicylsäure im Vergleich zu denen eines Referenzpräparates in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm ($x \pm s$)

Paracetamol	Testpräparat	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration (C_{max}) [µg /ml]*	2,49±0,64	2,46±0,64
maximale Plasmakonzentration (C_{max} [µg /ml]) nach log. Transformation	2,42	2,39
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) [h]*	0,54±0,22	0,61±0,31
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{(0-\infty)}$ [µg /ml·h]*	8,75±1,81	8,76±1,85
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{(0-\infty)}$ [µg /ml·h] nach log. Transformation	8,57	8,57

* Angabe der Werte als Mittelwert mit Standardabweichung

siehe Abbildung 2

Paracetamol	
CV-ANOVA $AUC_{(0-\infty)}$ [µg /ml·h]	7,1 %
CV-ANOVA C_{max} [µg /ml]	16,2 %

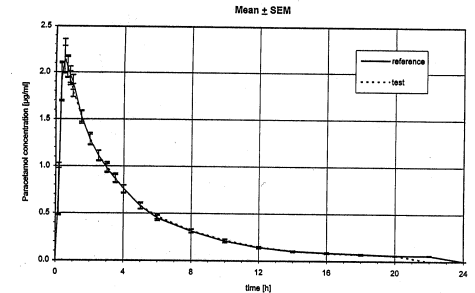


Abb. 2: Mittlere Plasmakonzentrationsverläufe des Paracetamols im Vergleich zu denen eines Referenzpräparates in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm ($x \pm s$)

Coffein	Testpräparat	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration (C_{max}) [µg /ml]*	1,08±0,23	1,09±0,24
maximale Plasmakonzentration (C_{max} [µg /ml]) nach log. Transformation	1,06	1,07
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) [h]*	0,54±0,24	0,55±0,26
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{(0-\infty)}$ [µg /ml·h]*	6,20±3,33	6,24±2,89
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{(0-\infty)}$ [µg /ml·h] nach log. Transformation	5,55	5,73

* Angabe der Werte als Mittelwert mit Standardabweichung

siehe Abbildung 3

Coffein	
CV-ANOVA $AUC_{(0-\infty)}$ [µg /ml·h]	9,1 %
CV-ANOVA C_{max} [µg /ml]	12,9 %

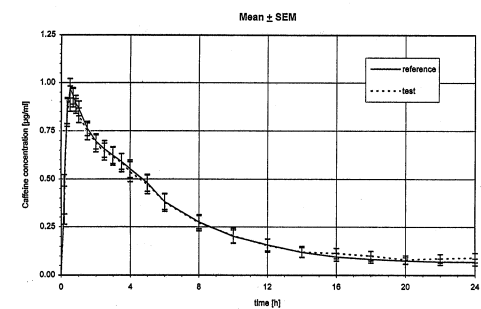


Abb. 3: Mittlere Plasmakonzentrationsverläufe des Coffeins im Vergleich zu denen eines Referenzpräparates in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm ($x \pm s$)

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Eine akute Vergiftung mit tödlichem Ausgang kann beim erwachsenen Menschen ab einer einmaligen Dosis von 10 g, bei Kindern von 3 g Acetylsalicylsäure eintreten. Der Tod tritt in der Regel durch Versagen der Atemfunktion ein.

Die orale Aufnahme von mehr als 6 g Paracetamol mit Plasmakonzentrationen von 200 - 300 µg/ml nach 4 h, 100 - 150 µg/ml nach 8 h, 50 - 80 µg/ml nach 12 h und 30 - 45 µg/ml nach 15 h kann beim Menschen zu Leberschäden mit tödlichem Verlauf im Coma hepaticum führen. Die Hepatotoxizität von Paracetamol steht in direkter Abhängigkeit zur

Spalt plus Coffein N

Plasmakonzentration. Enzyminduktoren und Alkohol können auch bei sonst nicht toxischen Dosen von Paracetamol Leberschäden auslösen.

Vergiftungssymptome können ab 1 g Coffein auftreten, wenn es in kurzer Zeit aufgenommen wird.

Die akute Toxizität der Kombination der Einzelsubstanzen wurde im Tierexperiment überprüft.

b) Chronische Toxizität / Subchronische Toxizität

Im Tierversuch zur subchronischen und chronischen Toxizität von Paracetamol an Ratte und Maus traten Läsionen im Magen-Darm-Trakt, Blutbildveränderungen, Degenerationen des Leber- und Nierenparenchyms bis hin zu Nekrosen auf. Die Ursachen dieser Veränderungen sind einerseits auf den Wirkungsmechanismus (s.o.) und andererseits auf den Metabolismus von Paracetamol zurückzuführen. Die Metaboliten, denen die toxischen Wirkungen zugeschrieben werden und die entsprechenden Organveränderungen sind auch beim Menschen nachgewiesen. Daher sollte Paracetamol nicht über längere Zeit und in höheren Dosen angewendet werden. Fälle reversibler, chronischer, aggressiver Hepatitis sind bereits bei oralen Tagesdosen von 3,9 und 2,9 g und einer Anwendungsdauer von einem Jahr beschrieben. Orale Tagesdosen mit deutlich leberschädigender Wirkung liegen bei Nichtalkoholikern im Bereich von 5,8 g, wobei Intoxikationssymptome bereits 3 Wochen nach Einnahme auftreten können.

Acetylsalicylsäure und der Metabolit Salicylsäure wirken aufgrund ihres Wirkungsmechanismus auch lokal gewebsschädigend und schleimhautreizend. Schon bei therapeutischer Dosierung können Ulzera und Blutungen im Magen-Darm-Trakt entstehen. Bei chronischer Anwendung kann es daher zur Anämie (Eisenmangelanämie) kommen. Liegen Ulzera im Magen-Darm-Trakt vor, besteht wegen der durch Acetylsalicylsäure verringerten Gerinnungsfähigkeit des Blutes die Gefahr bedrohlicher Blutungen. Außer diesen unerwünschten Wirkungen zeigten sich in Tierstudien nach akutem und chronischem Einsatz von Acetylsalicylsäure in hohen Dosen Nierenschäden.

Im Tierexperiment ruft Coffein bei längerfristiger Gabe in hohen therapeutisch nicht relevanten Dosen Geschwüre im Gastrointestinaltrakt, Leber- und Nierenschäden hervor.

Aufgrund tierexperimenteller Ergebnisse kann eine Verstärkung der gastrointestinalen Reizwirkung der Kombination gegenüber den Einzelsubstanzen nicht ausgeschlossen werden.

Es liegen Untersuchungen mit der Kombination von Paracetamol plus Coffein an Ratte und Maus vor, die widersprüchliche Befunde zur möglichen Erhöhung des Risikos der Hepatotoxizität der Kombination aufzeigen. Weiterhin gibt es Hinweise aus Tierexperimenten, dass das hepatotoxische Potential von Paracetamol durch Kombination mit ASS abgeschwächt wird. Die Relevanz dieser Be-

funde für den Menschen kann z. Zt. nicht abgeklärt werden.

In einer 6-Monatsstudie mit der Kombination Acetylsalicylsäure-Paracetamol-Coffein an der Ratte traten keine unerwarteten toxischen Effekte auf. Ob ein erhöhtes Risiko der Ausbildung einer Analgetikanephropathie besteht, ist bisher nicht untersucht.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Umfangreiche Untersuchungen ergaben keine Evidenz für ein relevantes genotoxisches Risiko von Paracetamol im therapeutischen, d. h. nicht-toxischen Dosisbereich.

Acetylsalicylsäure wurde ausführlich in vitro und in vivo bezüglich mutagener Wirkungen untersucht. Die Gesamtheit der Befunde ergibt keine relevanten Verdachtsmomente für eine mutagene Wirkung.

Coffein besitzt, wie andere Methylxanthine auch, in vitro ein chromosomenbrechendes Potential. Die Gesamtheit der wissenschaftlichen Untersuchungen zum Metabolismus und zur Mutagenität von Coffein deutet darauf hin, dass in-vivo keine mutagenen Wirkungen zu erwarten sind.

Aus Langzeitstudien an Mäusen und Ratten ergaben sich keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Paracetamol, Acetylsalicylsäure und Coffein.

Langzeituntersuchungen mit der Kombination der drei Stoffe wurden nicht durchgeführt.

d) Reproduktionstoxizität

Paracetamol, Acetylsalicylsäure und Coffein passieren die Plazenta.

Aus Tierstudien und den bisherigen Erfahrungen an Menschen ergeben sich keine Hinweise auf eine Fruchtschädigung durch Paracetamol.

Es sind keine konventionellen Studien verfügbar, in denen die aktuell akzeptierten Standards für die Bewertung der Reproduktionstoxizität und der Entwicklung verwendet werden.

Salicylate haben in Tierversuchen an mehreren Tierspezies teratogene Wirkungen gezeigt. Implantationsstörungen, embryo- und fetotoxische Wirkungen sowie Störungen der Lernfähigkeit bei den Nachkommen nach pränataler Exposition sind beschrieben worden.

Bei sehr hohen Coffein-Dosen (über 100 mg/kg KG) wurden bei Ratten embryo- und fetotoxische, aber keine teratogenen Wirkungen beobachtet.

Zu Erfahrungen am Menschen und bei der Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit s. 4.6.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Aluminiumoxid, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, hydriertes Rizinusöl.

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25 °C aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung mit 20 Tabletten N2

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht erforderlich

7. Inhaber der Zulassung

PharmaSGP GmbH
Am Haag 14, 82166 Gräfelfing
Tel.: 089 / 85 89 639-150,
Fax: 089 / 85 89 639-201,
E-Mail: info@pharmasgp.com

8. Zulassungsnummer

7173.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

11.04.2003

10. Stand der Information

Mai 2025

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig